

[综述]

## 合成卡西酮类物质滥用及依赖性评价研究进展\*

徐鹏<sup>1\*\*</sup> 刘沫玄<sup>2,3\*\*</sup> 王优美<sup>1</sup> 苏梦凡<sup>2,3</sup>  
马俊<sup>2,3</sup> 王汝佳<sup>2,3</sup> 刘志民<sup>2</sup> 时杰<sup>2</sup> 鲍彦平<sup>2\*\*\*</sup><sup>1</sup>(公安部禁毒情报技术中心国家毒品实验室,北京,100193)<sup>2</sup>(北京大学中国药物依赖性研究所,北京,100191)<sup>3</sup>(北京大学公共卫生学院,北京,100191)

关键词 合成卡西酮类;新精神活性物质;药物滥用;依赖性评价

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2018.02.002

中图分类号 DF795.1

## 1 概述

根据联合国毒品与犯罪问题办公室(UNODC) 2017年度世界毒品报告,自2009年至今,世界范围内已报告的739种新精神活性物质(NPS)中有19%属于合成卡西酮类,多达140种<sup>[1]</sup>。近年来,合成卡西酮类物质作为一种重要新型合成毒品在世界范围内形成流行态势,通常以“浴盐”、“植物肥料”等名义在市场上流通<sup>[2]</sup>。滥用合成卡西酮类物质可产生幻视、幻听等精神病性症状,伴有失眠、食欲下降、抑郁、焦虑等副作用<sup>[3]</sup>,严重者甚至出现攻击、自残等行为,已有媒体报导多起由吸食合成卡西酮类物质引起的袭击事件。我国国家食品药品监督管理总局、公安部、国家卫生计生委已将甲卡西酮、4-甲基甲卡西酮、亚甲基二氧吡咯戊酮(MDPV)、4-甲基乙卡西酮等合成卡西酮类物质列入第一类精神药品管理<sup>[4]</sup>。为了解合成卡西酮类物质的危害性以及滥用对人体造成的影响,需对其药物依赖性进行评价。药物依赖性是指药物与机体相互作用引起的一种精神状态或躯体症状,它的表现为药物耐受性增加、戒断症状和强制性觅药行为等。世界卫生组织将药物依赖性分为身体依赖性和精神依赖性<sup>[5]</sup>。药物依赖性评价需综合药物化学性质、药理、药动学结合动物实验数据、临床研究资料以及流行病学数据等进行综合评价。

## 2 合成卡西酮类物质化学结构与药理学作用

## 2.1 化学结构

卡西酮类物质的分子结构(图1)与苯丙胺类兴奋剂的结构(图2)相似,其分子内含有一个手性碳原子,具有两种对映异构体<sup>[6]</sup>。但由于该类物质苯基的 $\alpha$ 位为羰基,导致其极性增大,与苯丙胺类物质相比通过血脑屏障的能力减弱<sup>[7]</sup>。合成卡西酮类物质包括一百多种不同的衍生物,各衍生物因取代基的种类和位置不同性质各有差异。如2-氟甲卡西酮(2-FMC)和4-氟甲卡西酮(4-FMC)均为含有氟原子的甲卡西酮衍生物,仅氟原子的取代位置不同(图3)。

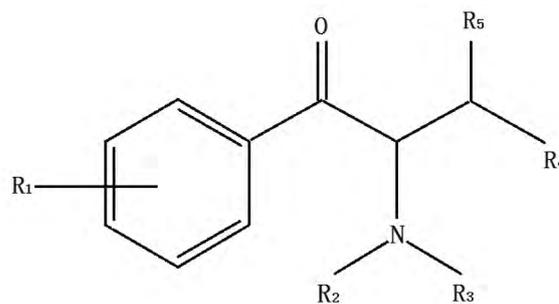


图1 合成卡西酮类物质化学结构

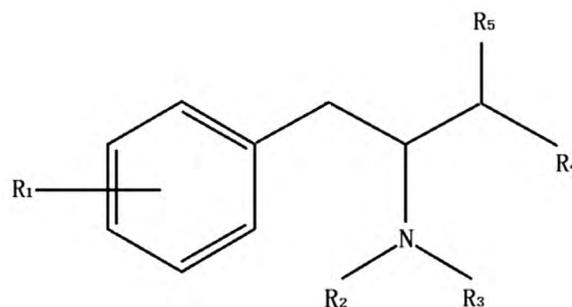
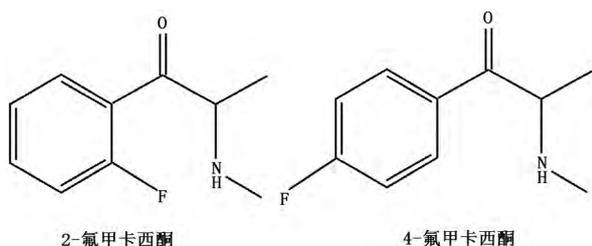


图2 苯丙胺类物质的化学结构

\* 十三五国家重点研发计划(2016YFC0800907, 2017YFC0803605)和中国国家禁毒委员会办公室专项课题支持

\*\* 共同第一作者

\*\*\* 通信作者: E-mail: baoy@bjmu.edu.cn



2-氟甲卡西酮 4-氟甲卡西酮  
图3 2-氟甲卡西酮和4-氟甲卡西酮的化学结构

### 2.2 作用靶点

合成卡西酮类物质主要作用于中枢神经系统中的三类单胺转运蛋白,主要包括多巴胺转运蛋白(DAT)、去甲肾上腺素转运蛋白( NET) 和五羟色胺转运蛋白(SERT)。该类物质通过与转运蛋白结合抑制后者活性,从而抑制突触对多巴胺、5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素的重摄取<sup>[7-8]</sup>。不同的合成卡西酮类衍生物对 DAT、NET 和 SERT 具有不同的亲和力,参考 3-氟甲卡西酮(3-FMC) 3-FMC 对 NET 的  $K_i$  值为  $5.0 \pm 1.8 \mu\text{M}$ , 甲基苯丙胺对 NET 的  $K_i$  值为  $3.0 \pm 2.2 \mu\text{M}$ , 两者相当。3-FMC 对 DAT 的  $K_i$  值为  $2.1 \pm 0.4 \mu\text{M}$ , 甲基苯丙胺对 DAT 的  $K_i$  值为  $1.8 \pm 0.7 \mu\text{M}$ , 两者相当<sup>[7]</sup>。有研究表明 3-或 4-环取代基的引入可使物质对 SERT 的抑制性增强,对 DAT 和 NET 的抑制性降低,从而使该化合物对 SERT 选择性增强<sup>[9]</sup>。以 4-溴甲卡西酮(4-BMC) 为例, Rickli 等人利用人胚肾细胞(HEK-293) 表达各自的人类单胺转运体,研究了对位取代(4-)的合成卡西酮类物质(4-溴甲卡西酮)对 NE、DA 和 5-HT 转运体的抑制性及其与单胺受体结合的亲和力<sup>[10]</sup>。实验结果表明 4-BMC 对 NET、DAT 和 SERT 的抑制作用的  $IC_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) 分别为 0.41 (0.30-0.57) 5.6 (2.7-12) 和 2.2 (1.7-2.8); DAT/SERT 抑制比为 0.4 (0.1-1.0)<sup>[10]</sup>。因此 4-BMC 是更有效的 SERT 抑制剂,相对地更能激活五羟色胺(DAT/SERT 比值更低),与 MDMA (摇头丸)类似。另一方面,一些合成卡西酮类衍生物可促进去甲肾上腺素(NA)、多巴胺(DA)和 5-羟色胺(5-HT)的释放。实验表明 4-甲基甲卡西酮(4-MMC)对大鼠脑多巴胺和 5-羟色胺的释放有促进作用<sup>[11-12]</sup>; 4-BMC 能促进 NE 和 DA 的释放,但对 5-HT 的释放没有促进作用; 4-FMC 对 5-HT<sub>2A</sub> 受体的刺激作用被证实可以增强 DA 的释放<sup>[13]</sup>。这种促释放作用潜在地增加了化合物的滥用倾向。

### 2.3 药物效应

与苯丙胺类兴奋剂相似,合成卡西酮类物质具有交感兴奋作用,可直接作用于中枢神经系统。Marusich 等人<sup>[14]</sup>在动物实验中观察 4-FMC 对小鼠自发活动的影响,以生理盐水为对照,在整个 90 min 的实验中,接受  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  4-FMC 小鼠的自发活动在前 70 min 内明显增加,而  $17 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的剂量只在前 20 min 内显著地增加自发活动。相反地,  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的 4-FMC 对小鼠自发活动并未产生明显影响。4-FMC 在增加小鼠自发活动的同时,并不损害其协调或平衡能力。在功能性观察试验组合(functional observational battery, FOB)中 4-FMC 对小鼠的外显行为有刺激效应,小鼠可出现共济失调、抽搐、刻板行为等。

临床证据表明,吸食合成卡西酮类物质可产生激动、精神欣快、兴奋、多语、食欲下降、入睡困难及双手颤抖等效应,并且能加快心率和升高血压。它产生的不良影响有失眠、头疼、幻觉和抑郁等,严重者可致死<sup>[3, 15-16]</sup>。根据 3-甲基甲卡西酮(3-MMC) 使用者的自我报告,使用 3-MMC 后会产生兴奋、精神亢奋、社交能力增强、幸福感等体验<sup>[18]</sup>。通常产生效应的阈剂量为 10-20 mg, 低剂量为 25-100 mg, 典型效应剂量为 75-175 mg, 强烈效应剂量为 125-250 mg。高剂量的 3-MMC 会引起视力下降、麻木感及脉搏不规律。3-MMC 的药效不如甲氧麻黄酮(4-甲基甲卡西酮)强烈,因此可能会导致用药者逐渐增加剂量以获得相应的效应<sup>[17]</sup>。一般用药剂量取决于使用方式、期待产生的效应以及用药者的经验。以 Buphedrone(1-苯基-2-甲氨基-1-丁酮)使用为例,起始剂量一般是 25-30 mg, 维持剂量是 15-20 mg。使用后 2-4 min 即产生起始效应, 30-60 min 后即可观察到最强的效应。平均口服剂量达到 80 mg, 主要效应即可持续 2.5-4 h, 残余效应可持续约 4-6 h。烟吸 20 mg, 效应可持续 45-60 min<sup>[19]</sup>。

### 3 药物代谢动力学

合成卡西酮类物质主要的代谢过程包括 N-去甲基化、羰基还原为羟基、芳香体系的羟基化,以及这些过程的结合等。Shimshoni 等人<sup>[20]</sup>通过动物实验研究 3-甲基甲卡西酮(3-MMC)的体内代谢,给 3 只 3 个月大的雄性家猪静脉注射单一剂量的 3-MMC ( $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 经过 3 d 的清除期,连续 5 d 给予每日一次的口服剂量  $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 并检测

血浆和组织浓度。对照组按相同给药方案给予盐溶液。口服给药后, 3-MMC 被快速吸收并于 5-10 min 后达到峰值浓度, 血浆半衰期 0.8 h, 生物利用度约为 7%, 在三只家猪身上观察到的 3-MMC 低口服生物利用度, 与大鼠体内甲氧麻黄酮的生物利用度(7%) 相同<sup>[21]</sup>, 说明两种物质均发生首过消除效应。二者的低生物利用度以及快速产生起始效应的特征对其广泛的吸入用药方式提供了一种解释。最后一次给予口服剂量后 24 h, 3-MMC 在肝脏和大脑组织中的浓度低于可检出限, 说明 3-MMC 不能蓄积并且很快从消化系统和中枢神经系统消除。

## 4 合成卡西酮类物质滥用情况与社会危害

### 4.1 国外滥用情况

20 世纪 20 年代, 甲卡西酮和 4-甲基甲卡西酮被首次合成, 随后被作为抗抑郁药使用, 直到 20 世纪 60 年代开始被用于娱乐。2008 年至 2012 年间, 合成卡西酮类物质作为欧洲第一批合法的具有兴奋性作用的物质之一, 在整个欧洲尤其英国地区开始风靡, 政府不得不颁布条令, 对该类物质进行管制。以色列、瑞典、英国等国家相继将 4-甲基甲卡西酮列为非法药物<sup>[22]</sup>。

在第一代合成卡西酮类物质 4-甲基甲卡西酮(又名甲氧麻黄酮 4-MMC) 被禁止后, 第二代合成卡西酮类物质迅速兴起。如 3-甲基甲卡西酮(3-MMC) 4-氟甲卡西酮(4-FMC) 4-溴甲卡西酮(4-BMC) 和 4-甲氧基甲卡西酮等开始出现在毒品市场, 造成娱乐药滥用的增加。一些合成卡西酮类物质主要在夜生活场所、开放的公共场所等年轻人的聚集地使用, 因其价格低廉并作为传统兴奋剂的替代品而广受在校学生的欢迎<sup>[23]</sup>。2012-2014 年间, 波兰毒理学分析中心对 1058 例送检血样进行检测, 有 112 例的检测结果为 NPS 阳性, 其中 50 例为 3-MMC 阳性<sup>[24]</sup>。2014 年, 一项对斯洛文尼亚 249 名新精神活性物质使用者的问卷调查显示, 67.9% 的应答者使用过 3-MMC, 其中有 26.8% 的人用药时间已经超过一年, 三分之一的人过去一个月使用过 3-MMC<sup>[23]</sup>。对此, 欧洲一些国家如丹麦、英国、立陶宛、波兰等相继出台了新一代合成卡西酮类物质的禁令<sup>[25]</sup>。然而, 制毒者通常会通过对该类物质的化学结构进行相关修饰以期逃过法律的管制, 使得新的卡西酮类物质仍在不断地被合成。

### 4.2 国内滥用情况

目前在我国滥用较多的合成卡西酮类物质主要

为甲卡西酮, 且具有明显的地域聚集性。根据我国国家食品药品监督管理总局(CFDA) 2016 年度的国家药物滥用监测报告<sup>[26]</sup>, 2016 年我国甲卡西酮滥用例数(707 例) 为 2015 年(246 例) 的 2.9 倍。甲卡西酮滥用者主要集中在山西(693 例), 占总滥用人数的 98.0%。

### 4.3 社会危害

吸食合成卡西酮类物质后使人精神亢奋、意识紊乱、行为失常, 甚至出现攻击他人或自残的行为, 具有较大的社会危害性。2012 年, 美国迈阿密曾报导有一名男子吸食合成卡西酮类物质后袭击路边流浪汉, 将其半边脸啃食掉。关于吸食合成卡西酮类物质过量致死的事件也屡见不鲜。瑞典在 2010 年报道有 2 例滥用含有 4-甲氧基甲卡西酮(4-MeOMC) 的物质致死的病例<sup>[27]</sup>。2014 年波兰一名 20 岁男性因混合使用 3-MMC 和乙醇(250 ml 伏特加酒) 导致急性心血管破裂, 而后死亡<sup>[28]</sup>。2016 年, 斯洛文尼亚报告了一例合成大麻类和合成卡西酮类(含  $\alpha$ -PHP,  $\alpha$ -PVP 和 4-CMC) 的混合中毒, 该病人以这种方式自杀<sup>[29]</sup>。合成卡西酮类物质的滥用已成为较严重的社会问题, 关系着公众的生命健康。

## 5 依赖性评价

在药物依赖性评价方法中, 动物模型实验是最重要的数据来源, 包括躯体依赖性实验和精神依赖性实验两大类。前者包括自然戒断实验、催促戒断实验和替代实验, 后者包括行为敏化实验、条件性位置偏爱实验、自身给药实验和药物辨别实验等<sup>[30]</sup>。可通过观察受试药物对动物行为的改变来反映动物对药物的渴求程度, 从而直接评估合成卡西酮类物质的身体或精神依赖性潜力。也可通过药物替代或辨别实验来估算合成卡西酮类药物相当于其他标准药物的折算值。

在 Gatch 等人<sup>[31]</sup>的大鼠甲基苯丙胺( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , i. p.) 和可卡因( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , i. p.) 药物替代及辨别实验中, 所有测试的卡西酮类化合物均能完全替代可卡因和甲基苯丙胺诱发的辨别刺激效应。可卡因训练大鼠, 药物辨别效能( $\text{ED}_{50}$ ,  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 顺序依次为: MDPV ( $0.68 \pm 0.06$ )  $\geq$  methylene ( $1.47 \pm 0.07$ ) = mephedrone ( $1.47 \pm 0.07$ ) > naphyrone ( $3.01 \pm 0.07$ ) = flephedrone ( $3.24 \pm 0.10$ ) > butylone ( $4.78 \pm 0.07$ )。甲基苯丙胺训练大鼠, 药物辨别效能( $\text{ED}_{50}$ ,  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 顺序依次为: MDPV

( $0.67 \pm 0.11$ ) = mephedrone ( $1.27 \pm 0.12$ ) > butylone( $2.52 \pm 0.18$ ) = methylone( $2.66 \pm 0.06$ ) = flephedrone ( $2.69 \pm 0.06$ ) = naphyrone ( $2.96 \pm 0.10$ )。在另一项大鼠的药物辨别与替代实验中<sup>[32]</sup>,MDMA 和 mephedrone 能够完全替代  $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  MDMA 训练的大鼠,二者的  $ED_{50}$  值分别为  $0.21 \text{ mg/kg}$  和  $0.22 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。在 Fantegrossi 等人<sup>[33]</sup>的小鼠药物辨别与替代实验中,MDPV、MDMA 和 METH 能够完全替代  $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  MDPV 训练小鼠, $ED_{50}$  值分别为  $0.03 \pm 0.01$ 、 $0.03 \pm 0.01$  和  $0.08 \pm 0.03 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

通过药物辨别与替代实验中的动物模型,可定量地说明药物精神依赖性的强度,并可利用其中的剂量关系估算各合成卡西酮类衍生物的药物依赖性折算标准,阳性药物主要参照甲基苯丙胺、可卡因和 MDMA 等类似的精神兴奋剂。

以 4-氟甲卡西酮(4-FMC)、4-甲基甲卡西酮(4-MMC) 和 MDPV(亚甲基二氧吡咯戊酮)为例,分别计算其相当于其他标准药物的折算值,其他结构类似的合成卡西酮类物质可以以此进行参照。

#### 4-FMC

药物辨别与替代实验中 4-FMC 与可卡因替代可卡因训练大鼠的  $ED_{50}$  值( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 分别为  $3.24 \pm 0.10$  和  $3.09 \pm 0.09$ ,效能比为 0.95;4-FMC 和甲基苯丙胺完全替换训练剂量甲基苯丙胺的  $ED_{50}$  值( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 分别是  $2.69 \pm 0.06$  和  $0.37 \pm 0.07$ ,4-FMC 的效能是甲基苯丙胺的 0.14 倍<sup>[31]</sup>。依此得到折算标准:

$1 \text{ g } 4\text{-FMC} = 0.95 \text{ g 可卡因};$

$1 \text{ g } 4\text{-FMC} = 0.14 \text{ g 甲基苯丙胺}$

其他与 4-FMC 结构类似的衍生物如 4-溴卡西酮(4-BMC)、4-氯卡西酮(4-CMC) 可以此为参考。

#### 4-MMC

如前述,在大鼠的药物辨别与替代实验中,MDMA 和 mephedrone(4-MMC) 能够完全替代  $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的 MDMA 训练的大鼠,二者  $ED_{50}$  值相当<sup>[32]</sup>。在另一药物辨别与替代实验中<sup>[31]</sup> 4-MMC 与可卡因替代可卡因训练大鼠的  $ED_{50}$  值( $\text{mg} \cdot$

$\text{kg}^{-1}$ ) 分别为  $1.47 \pm 0.07$  和  $3.09 \pm 0.09$ ,效能是可卡因的 2 倍;4-MMC 和甲基苯丙胺完全替换训练剂量甲基苯丙胺的  $ED_{50}$  值( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 分别是  $1.27 \pm 0.12$  和  $0.37 \pm 0.07$ ,4-MMC 的效能是甲基苯丙胺的 0.3 倍<sup>[31]</sup>。得到折算标准:

$1 \text{ g } 4\text{-MMC} = 1 \text{ g MDMA};$

$1 \text{ g } 4\text{-MMC} = 2 \text{ g 可卡因};$

$1 \text{ g } 4\text{-MMC} = 0.3 \text{ g 甲基苯丙胺}$

其他与 4-MMC 结构类似的衍生物如 2-甲基甲卡西酮、3-甲氧基甲卡西酮、3-甲基甲卡西酮等可以此为参照。

#### MDPV

如前述 Fantegrossi 等人<sup>[33]</sup>的小鼠药物辨别与替代实验,MDPV、MDMA 和 METH 完全替代训练剂量 MDPV 的  $ED_{50}$  值分别为  $0.03 \pm 0.01$ 、 $0.03 \pm 0.01$  和  $0.08 \pm 0.03 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。MDPV 效能与 MDMA 相当,是 METH 的 0.38 倍。得到折算标准:

$1 \text{ g MDPV} = 1 \text{ g MDMA};$

$1 \text{ g MDPV} = 0.38 \text{ g METH}$

以上折算标准由于实验证据不够充分,仅供参考。关于新一代合成卡西酮类物质的实验研究也将不断更新补充。

## 6 总结

合成卡西酮类物质药理作用与苯丙胺类兴奋剂相似,具有一定的精神依赖性,易造成成瘾,大部分效能与可卡因近似,略低于甲基苯丙胺。它有着快速产生效应、半衰期短、生物利用度低、持续时间短等特点,用药者需通过不断重复用药来获得愉悦感,增加了其被滥用的潜能。合成卡西酮类物质滥用可对人体造成一系列的副作用,严重可致死,且由于吸食合成卡西酮类物质可引起易怒、烦躁、妄想、攻击性增强等症状,具有较大的社会危害性。目前已报告的合成卡西酮类物质种类繁多,且更新迭代非常快,各种衍生物层出不穷,可能引起其他未知的不良反应。一方面需要有更多的实验数据和流行病学数据来加深对该类物质的了解,另一方面毒品相关法规也须紧随步伐,对新一代合成卡西酮类物质进行相应的管制。

## 7 参考文献

- [1] United Nations Office on Drugs and Crime [R]. World Drug Report, 2017.
- [2] Prosser J M, Nelson L S. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. [J]. Journal of Medical Toxicology, 2012, 8(1): 33-42.

- [3] Bajaj N, Mullen D, Wylie S. Dependence and psychosis with 4-methylmethcathinone (mephedrone) use. [J]. *BMJ Case Reports*, 2010, 2010: 497-503.
- [4] 国家食品药品监督管理总局(CFDA). 关于将4-甲基甲卡西酮列入第一类精神药品管理的公告[J]. 国食药监办[2010]315号. 2010.
- [5] 郝伟. 精神病学. 第六版[M]. 人民卫生出版社, 2008: 440-480
- [6] 李重阳, 王乐, 赵文成. 甲卡西酮类新型策划毒品的危害及其检测[J]. *中国司法鉴定*, 2014, 7(2): 47-50.
- [7] Simmler LD, Rickli A, Hoener MC, et al. Monoamine transporter and receptor interaction profiles of a new series of designer cathinones [J]. *Neuropharmacology* 2014, 79, 152-160.
- [8] Shima N, Katagi M, Kamata H. Urinary excretion and metabolism of the newly encountered designer drug 3,4-dimethylmethcathinone in humans [J]. *Forensic Toxicology*, 2013, 31, 101-112.
- [9] Cozzi NV, Brandt SD, Daley PF, et al. Pharmacological examination of trifluoromethyl ring-substituted methcathinone analogs [J]. *Eur J Pharmacol*. 2013. 699(1-3): 180-187.
- [10] Rickli A, Hoener MC, Liechti ME. Monoamine transporter and receptor interaction profiles of novel psychoactive substances: para-halogenated amphetamines and pyrovaleronecathinones [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(3): 365-376.
- [11] Baumann MH, Ayestas MA Jr, Partilla JS, et al. The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(5): 1192-1203.
- [12] Kehr J, Ichinose F, Yoshitake S, et al. Mephedrone, compared with MDMA (ecstasy) and amphetamine, rapidly increases both dopamine and 5-HT levels in nucleus accumbens of awake rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164(8): 1949-1958.
- [13] Gudelsky GA, Yamamoto BK, Nash JF. Potentiation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced dopamine release and serotonin neurotoxicity by 5-HT<sub>2</sub> receptor agonists [J]. *Eur J Pharmacol*, 1994, 264(3): 325-330.
- [14] Marusich JA, Grant KR, Blough BE, et al. Effects of synthetic cathinones contained in "bath salts" on motor behavior and a functional observational battery in mice [J]. *Neurotoxicology*, 2012, 33(5): 1305-1313.
- [15] Spiller HA, Ryan ML, Weston RG, et al. Clinical experience with and analytical confirmation of "bath salts" and "legal highs" (synthetic cathinones) in the United States [J]. *Clinical Toxicology*, 2011, 49(6): 499.
- [16] Dargan PI, Sedefov R, Gallegos A, et al. The pharmacology and toxicology of the synthetic cathinone mephedrone (4-methylmethcathinone) [J]. *Drug Testing & Analysis*, 2011, 3(7-8): 454-463.
- [17] Adamowicz P, Zuba D, Byrska B. Fatal intoxication with 3-methyl-N-methylcathinone (3-MMC) and 5-(2-aminopropyl) benzofuran (5-APB) [J]. *Forensic Sci Int*, 2014, 245C: 126-132.
- [18] Bäckberg M, Lindeman E, Beck O, et al. Characteristics of analytically confirmed 3-MMC-related intoxications from the Swedish STRIDA project [J]. *Clin Toxicol*, 2015, 53(1): 46.
- [19] Hyde JF, Browning E, Adams R. Synthetic Homologs of d,l-ephedrine [J]. *J Am Chem Soc*, 1928, 50(8): 2287-2292. doi: 10.1021/ja01395a032.
- [20] Shimshoni JA, Britzi M, Sobol E, et al. 3-Methyl-methcathinone: Pharmacokinetic profile evaluation in pigs in relation to pharmacodynamics [J]. *J Psychopharmacol*, 2015, 29(6): 734-743.
- [21] Martinez-Clemente J, Lopez-Arnau R, Carbo M, et al. Mephedrone pharmacokinetics after intravenous and oral administration in rats: relation to pharmacodynamics [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, 229(2): 295-306.
- [22] 钱振华, 徐鹏, 刘克林. 新型毒品卡西酮类策划药"浴盐" [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2013, 19(1): 42-44.
- [23] Sande M. Characteristics of the use of 3-MMC and other new psychoactive drugs in Slovenia, and the perceived problems experienced by users [J]. *Int J Drug Policy*, 2016, 27: 65-73.
- [24] Adamowicz P, Gieron J, Gil D, et al. The prevalence of new psychoactive substances in biological material - a three-year review of casework in Poland [J]. *Drug Test Anal*, 2016, 8(1): 64-71.
- [25] Wikipedia. Mephedrone [DB/OL]. [2017-11-09]. <http://en.wikipedia.org/wiki/Mephedrone>.
- [26] 国家食品药品监督管理总局(CFDA). 国家药物滥用监测年度报告(2016年). 2017.
- [27] Odoardi S, Romolo FS, Strano-Rossi S. A snapshot on NPS in Italy: Distribution of drugs in seized materials analysed in an Italian forensic laboratory in the period 2013-2015 [J]. *Forensic Sci Int* 2016, 265, 116-120.

- Gynecol ,2014 ,211( 4) : 429. e1 - 429. e7.
- [33] Jablonski SA , Williams MT , Vorhees CV. Mechanisms involved in the neurotoxic and cognitive effects of developmental methamphetamine exposure [J]. Birth Defects Res C Embryo Today ,2016 ,108( 2) : 131 - 41.
- [34] Shen WW , Zhang YS , Li LH , et al. Long - term use of methamphetamine disrupts the menstrual cycles and hypothalamic - pituitary - ovarian axis [J]. J Addict Med ,2014 ,8( 3) : 183 - 188.
- [35] White SJ , Hendrickson HP , Atchley WT , et al. Treatment with a monoclonal antibody against methamphetamine and amphetamine reduces maternal and fetal rat brain concentrations in late pregnancy [J]. Drug Metab Dispos ,2014 ,42( 8) : 1285 - 1291.
- [36] Holder MK , Mong JA. Methamphetamine enhances paced mating behaviors and neuroplasticity in the medial amygdala of female rats [J]. Horm Behav ,2010 ,58( 3) : 519 - 525.
- [37] Holder MK , Veichweg SS , Mong JA. Methamphetamine - enhanced female sexual motivation is dependent on dopamine and progesterone signaling in the medial amygdala [J]. Horm Behav ,2015 ,67: 1 - 11.
- [38] Williams KM , Mong JA. Methamphetamine and Ovarian Steroid Responsive Cells in the Posteriodorsal Medial Amygdala are Required for Methamphetamine - enhanced Proceptive Behaviors [J]. Sci Rep ,2017 ,7: 39817.
- [39] 杨旺秋 , 申吉泓 , 刘孝东等. METH 对男性性功能的影响 [J]. 中国药物依赖性杂志 ,2016 ,25( 3) : 311 - 313.
- [40] Kuiper LB , Frohmader KS , Coolen LM. Maladaptive Sexual Behavior Following Concurrent Methamphetamine and Sexual Experience in Male Rats is Associated with Altered Neural Activity in Frontal Cortex [J]. Neuropsychopharmacology ,2017 ,42( 10) : 2011 - 2020.
- [41] Tar MT , Martinez LR , Nosanchuk JD , et al. The effect of methamphetamine on an animal model of erectile function [J]. Andrology ,2014 ,2( 4) : 531 - 536.

收稿日期: 2017 - 12 - 18

修回日期: 2018 - 01 - 19

---

( 上接第 93 页)

- [28] Adamowicz P , Zuba D , Byrska B. Fatal intoxication with 3 - methyl - N - methylcathinone ( 3 - MMC) and 5 - ( 2 - aminopropyl) benzofuran ( 5 - APB) [J]. Forensic Sci Int ,2014 ,245C: 126 - 132.
- [29] Klavz J , Gorenjak M , Marinsek M. Suicide attempt with a mix of synthetic cannabinoids and synthetic cathinones: Case report of non - fatal intoxication with AB - CHMINACA , AB - FUBINACA , alpha - PHP , alpha - PVP and 4 - CMC [J]. Forensic Sci Int. 2016. 265: 121 - 124.
- [30] 江维宁 , 董延生 , 江涛 等. 药物非临床依赖性评价相关法规及研究方法概述 [J]. 中国新药杂志 ,2015( 16) : 1831 - 1837.
- [31] Gatch MB , Taylor CM , Forster MJ. Locomotor stimulant and discriminative stimulus effects of 'bath salt' cathinones [J]. BehavPharmacol ,2013 ,24( 5 - 6) : 437 - 447.
- [32] Harvey E , Baker LE. Differential effects of 3 ,4 - methylenedioxypyrovalerone ( MDPV) and 4 - methylmethcathinone ( mephedrone) in rats trained to discriminate MDMA or a d - amphetamine + MDMA mixture [J]. Psychopharmacology 2016 ,233 673 - 680.
- [33] Fantegrossi WE , Gannon BM , Zimmerman SM , Rice KC. In vivo effects of abused 'bath salt' constituent 3 ,4 - methylenedioxypyrovalerone ( MDPV) in mice: drug discrimination , thermoregulation , and locomotor activity [J]. Neuropsychopharmacology ,2013 ,38( 4) : 563 - 573.

收稿日期: 2017 - 12 - 07

修回日期: 2018 - 01 - 16